

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



⑯ 日本国特許庁

# 公開特許公報

(2,000円)

## 特許願

昭和46年8月18日

特許庁長官 井土武久殿

### 1. 発明の名称

S-トリアジン誘導体並びにその塩の製造法

### 2. 発明者

住所 滋賀県草津市新浜町上家敷29の7

氏名 増田清 (外ノ名)

### 3. 特許出願人

住所 東京都中央区日本橋本町4丁目7番地

名称 科研葉化工株式会社

### 4. 代理人

住所 東京都千代田区神田錦町1丁目5番地(村山ビル)  
電話(256)5981~3

氏名 (2370)辨理士 山田正實  
(ほか1名)

### 5. 添附書類の目録

(1) 明細書	1通
説明書	1通
(3) 願書副本	1通
(4) 委任状	1通

⑪特開昭 48-28486

⑫公開日 昭48.(1973)4.14

⑬特願昭 46-62744

⑭出願日 昭46.(1971)8.18

審査請求 有 (全5頁)

序内整理番号

⑮日本分類

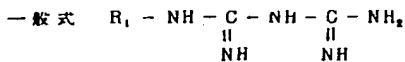
6679 44 16 E472  
6224 44 30 B4  
6224 44 30 B0  
6224 44 30 B52

## 明細書

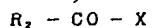
### 1. 発明の名称

S-トリアジン誘導体並びにその塩の製造法

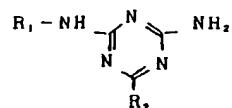
### 2. 特許請求の範囲



(但し、式中  $R_1$  は置換基を有し、又は有しないアルキル基、アリル基、若しくは複素環式残基を示す。) で表わされる置換ジアニド又はその塩と一般式



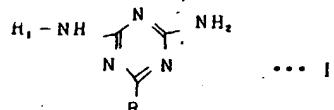
(但し、式中  $R_2$  は水素、置換基を有し又は有しないアルキル基、アリル基若しくは複素環式残基、X はハロゲンを示す。) で表わされる酸ハロゲン化物とを塩基性物質の存在で反応させることを特徴とする一般式



(但し、 $R_1$ 、 $R_2$  は前記のものと同一のものを示す。) で表わされる新規化合物である S-トリアジン誘導体並びにその塩の製造法。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式



(式中  $R_1$  並びに  $R_2$  は置換基を有し、又は有しないアルキル基、アルケニル基、アリル基若しくは複素環式残基等を示す。  $R_1$  で示される化合物には、メチル基、エチル基、*n*-ブロピル基、*iso*-ブロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、オニーブチル基、オニーブチル基、*n*-ペンチル基、ビニル基、*n*-ブロベニル基、*n*-ブテニル基、フェニル基、ベンジル基、シクロアルキル基、ビロール基、ピロリジン、モルホリン等の残基。*m*-メチルフェニル基、*p*-メチルフェニル基、*p*-フルオロフェニル基、*p*-クロロフェニル基、

*p*-ブロモフェニル基、*p*-ヨードフェニル基、*o*-スルフハイドリルフェニル基、*m*-トリフルオロメチルフェニル基、*2,5*-ジメトキシフェニル基、*p*-アミノフェニル基、*2,5*-ジクロロフェニル基、*2*-クロロ-*6*-メチルフェニル基、 $\alpha$ -ナフチル基、 $\beta$ -ナフチル基等が挙げられる。R<sub>2</sub>で示される化合物には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*n*-ベンチル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基、*n*-ウンデシル基、*n*-トリデシル基、*n*-ベンタデシル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、 $\beta$ -クロロエチル基、 $\alpha$ -ブロモエチル基、ビニル基、*n*-ブロベニル基、フェニル基、*o*-クロロフェニル基、*m*-クロロフェニル基、*p*-クロロフェニル基、*o*-ニトロフェニル基、*m*-ニトロフェニル基、*p*-ニトロフェニル基、*m*-ブロモフェニル基、*o*-ヨードフェニル基、*p*-ブロモフェニル基。

ス作用、抗痙攣作用、血糖減少作用、又は利尿作用等広い生物活性を有する医薬として有効な化合物である。又原料として用いられる一般式Ⅰ及びⅡの化合物は安価に大量に供給され、操作が簡単で工業的に極めて有利である。

本発明の方法に於て、一般式Ⅰで表わされる置換ジケアニド塩は、公知の方法によりオーアミン塩又はその塩酸塩とジシアノジアミドを適当な溶媒例えば水アルコール等を用いるか又は用いることなく加熱下反応させて容易に得られる。一般式Ⅱの置換ジケアニド又はその塩と一般式Ⅲの酸ハロゲン化物との反応を実施するに当り、用いる脱ハロゲン化物剤としての塩基性物質は水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムが特に有利であり、その時用いる溶媒の種類は本発明の反応を阻止しない限り、いかなるものでもよいが、含水溶媒は酸ハロゲン化物と激しい反応を起すので無水溶媒を用いるのが好ましい。又、反応は一般に室温で行なわれ、その反応を完結させるためには、数時間～約50時間を要

特開昭48-28486 (2)

メトキシフェニル基、*3,5*-ジニトロフェニル基、 $\alpha$ -フェニルエチル基、ベンジル基、 $\beta$ -フェニルビニール基、 $\beta$ -ナフチル基、その他 $\alpha$ 位に置換基を有しないアルキル基、*3*-ビリジル基、アミノ基、ジフェニルアミノ基等が挙げられる。) で表わされる新規化合物であるS-トリアシン誘導体の製造法に関するものである。

本発明は一般式Ⅰで表わされる化合物を  
一般式  $R_1 - NH - C - NH - C - NH_2 \cdots II$

$NH \quad NH$

(但し、式中R<sub>1</sub>は上記と同一のものを示す。) で表わされる化合物、あるいはその塩と

一般式  $R_2 \cdot COX \cdots III$

(但し、式中R<sub>2</sub>は上記と同一のものを示し、Xはハロゲンを示す。) で表わされる酸ハロゲン化物を塩基性物質の存在で反応させてS-トリアシン誘導体を合成する方法であつて必要に応じて更にその塩とするものである。

本発明の方法によつて得られる化合物は消炎作用、血管拡張作用、中枢神経抑制作用、抗ウイル

A.6

する。

本発明の方法によつて製造された一般式ⅠのS-トリアシン類は遊離塩基として又は遊離塩基を種々の酸と反応させて塩の形で使用出来る。このような塩として用いる酸は塗酸、硫酸、二コチル酸、酒石酸、メタンスルホン酸等、製藥上受け入れられる酸である。

以下実施例をあげて本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲は実施例により限定されるものではない。

(1)アセトン30mlに水酸化カリウム5.6gを加え、更に $\alpha$ -トリールジケアニド塩酸塩11.4gを加えてけん摺状態にし、発熱突沸を防ぐために、容器を冰浴中に浸し、ベンゾイルクロライド10mlを反応液中に滴下し、容器を時々軽く振り混ぜ搅拌を行い、反応を完了させるために1～2昼夜室温に放置した後、反応液に水を加えて放冷し、析出する結晶を滤取して $n$ -ブタノールより再結晶を行なうと融点150℃の $\alpha$ -アミノ- $\alpha$ -トリル

## Ari

特開昭48-28486 (3)

イジノ)-6-フェニル-1,3,5-トリアジン-2- $\alpha$ を得る。これに当量の塩酸を含む溶液を加えると塩酸塩を得る。

(2)アセトン30mlに水酸化カリウム4.2gを加え、更にフェニルジケアニド塩酸塩5.35gを加えて振り混ぜ、氷冷しながら塩化アセチル4mlを滴下し、2昼夜室温に放置した後、水を加えて放冷し、結晶を濾取してメタノールとジオキサンより再結晶を行なうと融点179°Cの2-アミノ-4-アニリノ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-3- $\alpha$ を得る。これに当量の硫酸を含む溶液を加えると硫酸塩を得る。

(3)アセトン30mlに水酸化カリウム4.2gを加え、更にp-フルオロフェニルジケアニド塩酸塩5.9gを加えて振り混ぜ、氷冷しながらベンゾイルクロライド2.5mlを滴下し、2昼夜放置した後水を加えて放冷し結晶を濾取し、p-ブタノールより再結晶を行なうと、融点174°Cの2-アミノ-4-(p-フルオロア

ニリノ)-6-フェニル-1,3,5-トリアジン-2- $\alpha$ を得る。これに当量のニコチン酸を含む溶液を加えるとニコチン酸塩を得る。

(4)アセトン30mlに水酸化カリウム4.2gを加え、更に2,4-ジメトキシフェニルジケアニド塩酸塩6.9gを加えて振り混ぜ、氷冷しながらプロピオニルクロライド3mlを滴下し、2昼夜室温に放置した後水を加えて放冷し、結晶をメタノールとジオキサンの混合溶媒より更にルーブタノールより再結晶を行なうと融点163°Cの2-アミノ-4-(2,4-ジメトキシアニリノ)-6-エチル-1,3,5-トリアジン-3- $\alpha$ を得る。これに当量の酒石酸を含む溶液を加えると酒石酸塩を得る。

(5)アセトン30mlに水酸化カリウム4.2gを加え、更にp-ナフチルジケアニド塩酸塩6.5gを加えて振り混ぜ、氷冷しながら、プロピオニルクロライド3mlを滴下し、2昼夜室温に放置した後、水を加えて放冷し、結晶をメタノール、ジオキサン混合溶媒より再結晶を行な

## Ari

うと融点110°Cの2-アミノ-4-(α-ナフチルアミノ)-6-エチル-1,3,5-トリアジン-4- $\alpha$ を得る。これに当量のメタンスルホン酸を含む溶液を加えるとメタンスルホン酸塩を得る。

(6)アセトン30mlに水酸化カリウム4.2gを加え、更にp-トリール・フェニルジケアニド塩酸塩5.7gを加えて振り混ぜ、氷冷しながら、アクリル酸クロライド5mlを滴下し、2昼夜室温に放置した後、水を加えて放冷し、結晶をルーブタノールより再結晶すると融点169°Cの2-アミノ-4-(p-トルイジノ)-6-ビニル-1,3,5-トリアジン-2- $\alpha$ を得る。これに当量の塩酸を含む溶液を加えると塩酸塩を得る。

(7)無水エタノール2.5ml中に水酸化カリウム4.2gを加え、更にp-ニトロフェニルジケアニド塩酸塩6.5gを加えて、容器を冰浴中に侵し、ベンゾイルプロマイド5mlを滴下し、振り混ぜ、50°C湯浴中で1時間加熱を行い、2昼夜室温に放置した後反応液に水を加えて放冷し、析出する結晶を濾取し、メタノール中で活性炭処理をした結晶をルーブタノールより再結晶を行なうと、融点173~5°Cの2-アミノ-4(p-ナフチルアミノ)-6-フェニル-1,3,5-トリアジン-2-3- $\alpha$ を得る。これに当量のニコチン酸を含む溶液を加えるとニコチン酸塩を得る。

間加熱攪拌を行ない、2昼夜室温に放置した後、反応液に水を加えて放冷し、析出する結晶を濾取して、ルーブタノールより再結晶を行なうと融点177°Cの2-アミノ-4-(p-ニトロアニリノ)-6-メチル-1,3,5-トリアジン-3- $\alpha$ を得る。これに硫酸を含む溶液を加えると硫酸塩を得る。

(8)無水エタノール2.5ml中に水酸化カリウム4.2gを加え、更にp-ナフチル・ジケアニド塩酸塩6.6gを加え、容器を冰浴中に侵し、ベンゾイルプロマイド5mlを滴下し、振り混ぜ、50°C湯浴中で1時間加熱を行い、2昼夜室温に放置した後反応液に水を加えて放冷し、析出する結晶を濾取し、メタノール中で活性炭処理をした結晶をルーブタノールより再結晶を行なうと、融点173~5°Cの2-アミノ-4(p-ナフチルアミノ)-6-フェニル-1,3,5-トリアジン-2-3- $\alpha$ を得る。これに当量のニコチン酸を含む溶液を加えるとニコチン酸塩を得る。

特開 昭48-28486 1/2 (4)

-6- フエニル-1,3,5-トリアジン0.7gを得る。これに当量のメタンスルホン酸を含む稀液を加えるとメタンスルホン酸塩を得る。

即無水エタノールと5%中に水酸化カリウム5%を加え、更にフェニルジケアニド塩酸塩5%を加え、容器を水浴中に浸し、軽く振り混ぜながら、ニコチン酸クロライド塩酸塩4.5g加えて、50~60℃湯浴中で3時間加熱後、1昼夜放置し、水を加えて析出する結晶を濾取し、n-ブタノールより再結晶を行なうと、融点217℃の2-アミノ-4-アニリノ-6-(3-ビリジル)-1,3,5-トリアシンを得る。これに当量の塩酸を含む溶液を加えると塩酸塩を得る。

02 無水エタノール 25 mL 中に水酸化カリウム 5 g を加え、更にカートリールジケアニド塩酸塩 5.7 g を加え、容器を氷浴中に侵し、軽く振り混ぜながら、ニコチン酸クロライド塩酸塩 4.5 g を加えた後、50～60℃ 湯浴中で 3 時間加熱する。1 昼夜放置後、水を加えて

析出する結晶を滤取し、ループタノールより再结晶を行なうと融点200℃の2-アミノ-4-(ルートルイジノ)-6-(3-ピリジル)-1,3,5-トリアシンを得る。これに当量の硫酸を含む浴液を加えると硫酸塩を得る。

無水エタノール 2.5 mL 中に水酸化カリウム 5 g を加え、更に  $\alpha$ -トリフルオロメチル- $\beta$ -エニルシグアニド塩酸塩 2.1 g を加え、冰浴中で振り混ぜながらニコチン酸クロライド塩酸塩 4.5 g を加えた後、50 ~ 60°C 湯浴中で 1 時間加熱後、1 昼夜放置し、水を加え析出する結晶を濾取し、エタノールより再結晶を行なうと融点 219°C の  $\alpha$ -アミノ-4-( $\alpha$ -トリフルオロメチル-アミニノ)-1-(3-ピリジル)-1,3,5-トリアジン-1 g を得る。これに当量のニコチン酸を含む溶液を加えるとニコチン酸塩を得る。

アセトン 30 ml 中に水酸化カリウム 4.2 g 加え、更にフェニルジケアニド 塩酸塩 5.4 g を

加えて混濁し、水浴中で振り混ぜながら、ベンゾイルクロライド4%を滴下し。約6.5時間室温で放置様、水を加え、析出する結晶を滤取し、ルーフタノールより再結晶を行なうと融点198℃の2-アミノ-4-アニリノ-6-フェニル-1,3,5-トリアジン-2を得る。これに当量の酒石酸を含む溶液を加えると酒石酸塩を析出。

上述の各実施例に於ける生成物の元素分析値を示すと次表の通りである。

表 1 元素分析值

実施例番		理論値%	実験値%
(1)	$C_{10}H_{15}N_5$ として		
	C	69.30%	69.16%
	H	5.45%	5.62%
	N	25.25%	25.09%
(2)	$C_{10}H_{11}N_4$ として		
	C	64.15%	64.08%
	H	5.78%	5.92%
	N	29.93%	29.68%

## A6 / 5

特許 5143-23486 (5)

(3)	$C_{13}H_{12}N_5F$ として	C H N F	64.05% 4.50% 24.90% 6.75%	64.10% 4.45% 24.94% 6.61%	(8)	$C_{14}H_{13}N_5$ として	C H N	75.40% 4.28% 19.82%	75.96% 4.32% 19.64%
(4)	$C_{13}H_{17}N_5O_2$ として	C H N O	56.71% 6.23% 25.44% 11.62%	56.88% 6.47% 25.41% 11.35%	(9)	$C_{10}H_{10}N_5Br$ として	C H N Br	42.88% 3.60% 25.00% 28.52%	42.67% 3.80% 25.11% 28.72%
…(5)	$C_{15}H_{12}N_5$ として	C H N	62.40% 5.70% 26.40%	62.85% 5.62% 26.43%	(10)	$C_{15}H_{12}N_5F$ として	C H N F	64.05% 4.30% 24.90% 6.75%	63.87% 4.14% 24.63% 6.88%
(6)	$C_{12}H_{13}N_5$ として	C H N	63.42% 5.77% 30.81%	63.72% 5.72% 30.78%	(11)	$C_{14}H_{12}N_6$ として	C H N	63.62% 4.58% 31.80%	63.39% 4.60% 31.62%
(7)	$C_{10}H_{10}N_6O_2$ として	C H N O	48.78% 4.09% 34.13% 13.00%	49.06% 4.39% 34.17% 12.79%	(12)	$C_{15}H_{12}N_6$ として	C H N	64.73% 5.07% 30.20%	64.88% 4.84% 29.99%

## A6 / 7

03	$C_{15}H_{11}N_6F_3$ として	C H N F	54.22% 3.34% 25.29% 17.15%	54.50% 3.44% 25.17% 17.30%	6.前記以外の発明者、代理人			
04	$C_{15}H_{10}N_5$ として	C H N	68.42% 4.48% 26.06%	68.39% 5.09% 26.48%	(1)発明者	ナヨウシ トヨタマフ マンタイオウカク ツヅチヨウ 住所 京都府京都市東山区山科大宅坂ノ辻町8番地 氏名 富 尚 親 雄	(2)代理人	住所 東京都千代田区神田錦町1丁目5番地 村山ビル 宮島 (256)5981~3 氏名 (6223) 斎藤士 山 田 恒 光

特許出願人

科研薬化工株式会社

特許出願人代理人

山出正資

特許出願人代理人

山出恒光

